



TITLE:

偏側閉塞腎尿中アミカシン移行濃度

AUTHOR(S):

山崎, 義久; 有馬, 公伸; 小川, 兵衛; 堀, 夏樹; 木下, 修隆; 加藤, 雅史; 栃木, 宏水; 多田, 茂

CITATION:

山崎, 義久 ...[et al]. 偏側閉塞腎尿中アミカシン移行濃度. 泌尿器科紀要 1984, 30(8): 1127-1134

ISSUE DATE:

1984-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118240>

RIGHT:

偏側閉塞腎尿中アミカシン移行濃度

三重大学医学部泌尿器科学教室（主任：多田 茂教授）

山崎 義久・有馬 公伸・小川 兵衛

堀 夏樹・木下 修隆・加藤 雅史

栃木 宏水・多田 茂

AMIKACIN CONCENTRATION IN THE SEVERELY OBSTRUCTED URINARY TRACT

Yoshihisa YAMASAKI, Kiminobu ARIMA, Hyoei OGAWA,
Natsuki HORI, Nobutaka KINOSHITA, Masafumi KATOH,
Hiromi TOCHIGI and Shigeru TADA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Mie University
(Director: Prof. S. Tada)*

Urinary amikacin concentration was determined in 9 patients with severely unilateral ureteral obstruction.

Serum levels were within the normal range. The average concentration of amikacin in the urine from obstructed urinary tract was 118.9 mcg/ml 6 hours after 100 mg amikacin iv infusion. Urine concentration from the normal kidney was 155.9 mcg/ml at the first 2 hours after intravenous infusion, 98.8 at the second 2 hours 83.3 at the third 2 hours.

Urinary amikacin excretion from severely obstructed urinary tract was about one third of the total excretion from a normal system.

In summary, the urinary level in severely obstructed urinary tract after iv infusion of 100 mg amikacin may be enough prophylactically. But at the onset of infection in severely obstructed urinary tract, the administration of at least 200 mg amikacin intravenously is required.

Key words: Unilateral ureteral obstruction, Amikacin, Substrate-labeled fluorescent immunoassay

緒 言

多くの化学療法剤（以下抗生剤とする）の尿中移行濃度の高いことが、尿路感染症の治療効果をあげていることはいうまでもないが、一般に尿路になんらかの器質的、機能的通過障害が存在する複雑性尿路感染症が多く、治療はしばしば困難であり、長期加療を余儀なくされることも少なくない。通過障害の程度・期間、感染の有無・程度・頻度なども千差万別であれば、当該罹患腎の変化もまたさまざまであり、いっぽう、これらの変化が閉塞開放後の腎機能回復に大きく関与

している。とくに感染は重要な因子で、開放後急速に萎縮腎に陥ることも少なくない。閉塞腎の感染に対する治療は一層困難であり、閉塞腎への薬剤移行に関する報告も少なく、薬剤投与は経験的投与法に頼っているのが現状であろう。われわれは閉塞腎の開放手術時に閉塞腎盂尿を採取して、予め6時間前に投与したアミカシン濃度を測定し、薬剤の閉塞腎盂尿中移行について検討を加えた。

対象および方法

1) 対象：偏側の閉塞性無機能腎または排泄性腎盂

造影30分像でようやく拡張腎杯の描出がみられる高度な閉塞腎を有して、手術時に閉塞腎盂尿を採取できた症例を対象とした。対象症例は9例で基礎疾患は尿管結石8例および婦人科的手術にて尿管を結紮された1例である。年齢は 53.8 ± 9.5 歳(39~66歳)、男子6例、女子3例であった(Table 1, 2)。

2) 方法：硫酸アミカシン「萬有」100 mg 静脈内

Table 1. Clinical cases

No	Name	Age	Sex	Cause of Obstruction
1.	N.W.	39	F	Ligation of R-Ureter
2.	S.O.	66	F	L-Ureter Stone
3.	K.I.	54	M	R-Ureter Stone
4.	K.H.	59	M	L-Ureter Stone
5.	K.O.	40	M	L-Ureter Stone
6.	Y.M.	48	F	R-Ureter Stone
7.	T.M.	62	M	L-Ureter Stone
8.	Y.M.	56	M	R-Ureter Stone
9.	M.N.	60	M	L-Ureter Stone

Table 2. Subjects

- 1) 偏側の閉塞腎でDIP30分で腎杯がかるうじて造影される程度より高度の水腎症例
- 2) あきらかな閉塞原因のある症例
- 3) 急性炎症の併発のみられない症例
- 4) 対側の尿路が正常な症例
- 5) BUN, Cr. は正常域, Gcrは40ml/min以上の症例
- 6) 手術症例

Table 3. Methods

- 1) 閉塞腎を開放する予定時間から逆のぼって6時間前に硫酸アミカシン(100mg)静注
- 2) 30, 60, 120, 240, 360分に採血
- 3) 正常尿路側は2時間ごとに採尿
- 4) 閉塞側は手術時に6時間尿として採取
- 5) 血清、尿検体凍結保存
- 6) 解凍後濃度測定

注射後 30, 60, 120, 240, 360分ごとに採血、正常側腎尿は膀胱尿で2時間ごとに採取、閉塞腎からは6時間尿として手術時に採血した(Table 3)。血中および尿中濃度は AMES TDD FLUORESCENT IMMUNOASSAY 法により測定した。

成 績

1) 血中濃度：静脈注射後30分で 8.8 ± 1.0 mcg/ml と最高値を示し、漸次減少し、6時間後は 0.9 ± 0.7 mcg/ml であった(Table 4, Fig. 1)。

2) 尿中濃度：正常尿中濃度は各2時間尿中それぞれ、 155.9 ± 45.4 mcg/ml, 98.8 ± 35.6 mcg/ml, 83.3 ± 33.8 mcg/ml であった。閉塞腎盂尿中濃度は 118.9 ± 52.3 mcg/ml であった(Table 5, Fig. 2)。

3) 尿中回収率：正常腎から $47.2 \pm 6.2\%$ 、閉塞腎から $16.8 \pm 3.0\%$ で総回収率は $64.0 \pm 7.1\%$ であった(Fig. 2)。

考 察

両腎機能が正常であれば、抗生剤は高い尿中移行を示し、腎組織内濃度も上昇して尿路感染症の治療はさほど困難ではない。両腎機能低下時は半減期延長によって血中濃度は保たれ、臓器内濃度もある程度保たれる反面、尿中移行濃度は低く大量に投与する必要性が生じ、それにともない薬剤蓄積による弊害の危険性が高まり、治療は一層困難になる。偏側腎機能障害は両側腎機能正常にくらべると尿中回収率が低下することが知られている²⁾。また、正常腎組織内濃度は対側腎機能低下の程度が進むにつれて増加し、正常腎から排泄も増し³⁾、腎機能低下腎の組織内濃度および尿中排泄量を増加させるためには、やはり大量に抗生剤を投与しなければならない。障害腎の血流減少および糸球体濾過量の減少の程度によって薬剤の投与量を決めることが理想的であるが、関連する研究は少ない⁴⁾。川上ら²⁾は薬剤固有の filtration fraction が一定と

Table 4. Serum concentration of Amikacin after 100 mg iv.

	30min. (μ g/ml)	60	120	240	360
N.W.	10.7	7.6	5.2	3.0	1.6
N.W.	10.3	8.3	6.1	2.5	1.6
S.O.	4.0	8.8	4.3	3.0	1.0
K.I.	9.6	6.8	2.4	0.9	0.1
K.H.	9.0	6.0	4.0	2.0	0.0
T.O.	8.7	6.0	4.5	2.5	0.3
Y.M.	8.7	7.2	4.3	2.4	0.8
T.M.	9.0	6.5	4.5	2.5	1.5
M \pm SD	8.8 ± 1.0	7.2 ± 1.0	4.4 ± 1.0	2.4 ± 0.7	0.9 ± 0.7

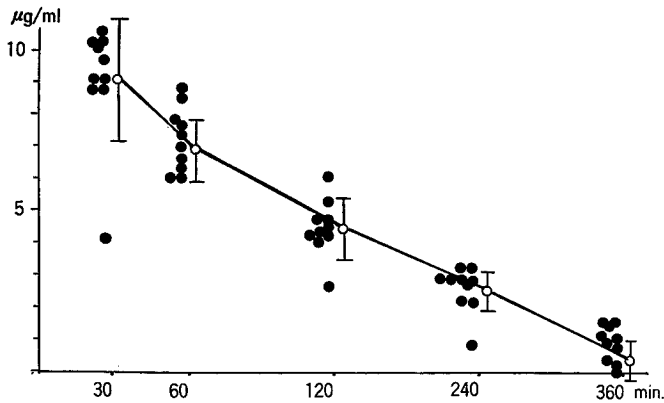


Fig. 1. Serum concentration of Amikacin after 100 mg iv.

Table 5. Urinary excretion of Amikacin after 100 mg iv.

	0-2	2-4	4-6	0-6
μg/ml	155.9±45.4	98.8±35.6	83.3±33.8	118.9± 52.3
ml	198.7±72.6	112.2±54.2	124.3±55.9	180.1±129.8
mg	28.3± 3.4	9.6± 3.6	9.3± 3.5	16.8± 3.0
	from normal Kidney			from obstructed Kidney

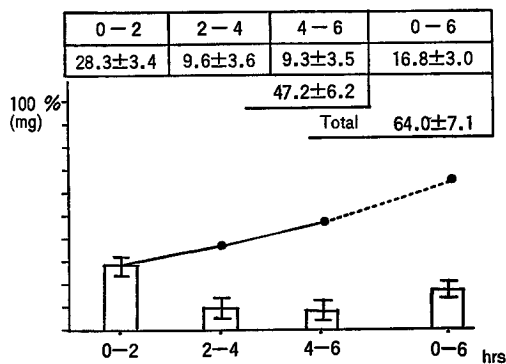


Fig. 2. Urinary excretion of Amikacin after 100 mg iv.

いう条件下で RPF に比例するとし、 $1/t$ に減少すれば t 倍の投与量を要するとしている。しかし一般に臨床学分腎 RBF, RPF を測定することは容易でなく、さらに宿主側、起炎菌側の諸因子も加わり、実施上多めに投与するか、数種類の抗生剤の併用投与をすることによって経験的治療をおこなっているのが現状であろう。われわれはアミノ配糖体系抗生剤（硫酸アミカシン）を用いて高度閉塞腎への尿中移行濃度を測定し、障害腎に対する薬剤使用量に関する検討を試みた。

1. 濃度測定法について

血中、尿中アミカシン濃度は Substrate-Labeled Fluorescent Immunoassay (SLFIA) 法により

AMES TDD™ キットを用いて測定した。本キットは競合的蛋白結合反応を利用したものであり、Fluorogenic Drug Reagent の中に β -D-Galactocyl Umbelliferone Drug (以下 GUD と略す) を含有し、GUD はそれ自身非蛍光性である。 β -galactosidase の触媒作用で加水分解されると蛍光物質を生成する。GUD が抗体と結合すると β -galactosidase に対する基質とはならず蛍光物質は生成されない。つまり抗体に対してアミカシンと GUD が競合し、アミカシンが多量に存在すると抗体はアミカシンと結合し、抗体と結合できない GUD は酵素によって分解され蛍光物質を多量に生成することになる (Fig. 3)。蛍光光度計 (SHIMADZU FLUORESCENCE SPECTROMONITOR RF-500 LCA, 励起波長 400 nm, 蛍光波長 450 nm) で蛍光強度を測定し、標準血清を用いた標準曲線で未知検体のアミカシン濃度を求めた。本キットの測定範囲は 2.0 mcg/ml (95%信頼限界) ~ 40 mcg/ml である。尿中濃度は緩衝液で希釈して測定した。標準曲線は測定ごとに各標準血清を 3 回測定し、その平均値で作成した (Fig. 4)。尿中濃度は 3, 5, 7, 10, 15 倍希釈液を作製し測定したが、おおむね 10 倍希釈で測定可能であった。希釈による濃度変化は 6 検体について 10 倍、15 倍希釈液を作製し濃度を比較したが、ほぼ理論直線に近似していた (Fig. 5)。

本測定法は正確さにおいていくぶん問題がありそうだが、血中アミカシン濃度の check により長期間使

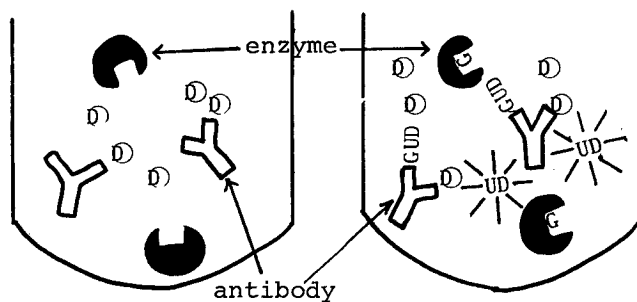
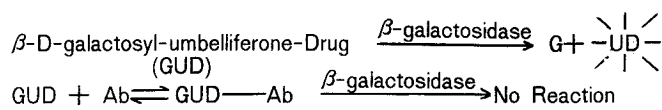
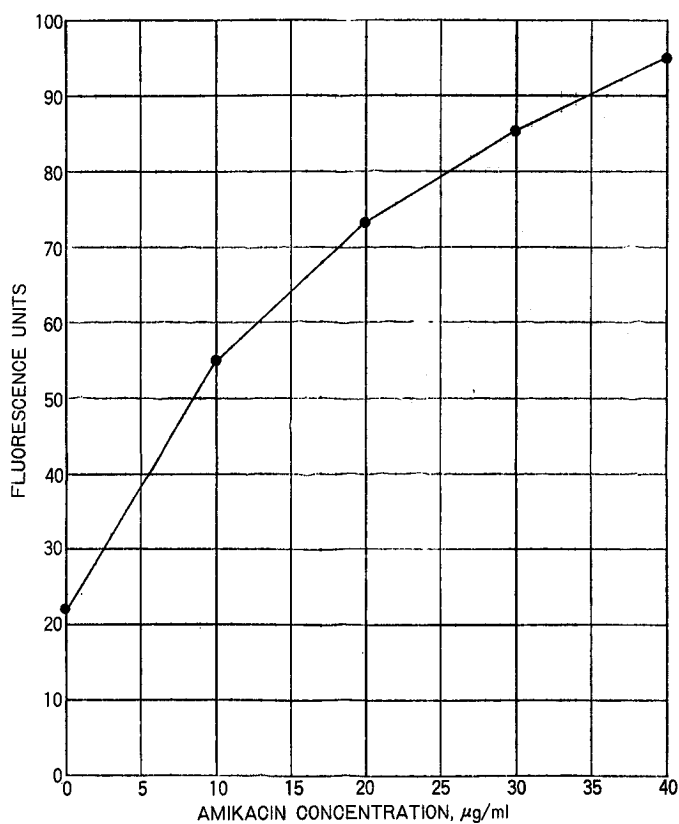


Fig. 3. Fluorogenic reaction



AMES TDA™ AMIKACIN FLUORESCENT IMMUNOASSAY

Fig. 4. Standard curve

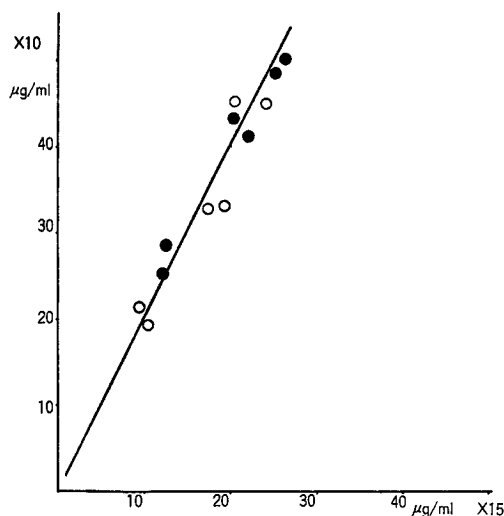


Fig. 5. 尿希釈 (10, 15倍) 時の測定結果

用による薬剤蓄積の有無を調べるには有用であろう。尿中濃度測定も希釈の操作を除けば血中濃度測定と同じであり、短時間で測定可能であるので、臨床的には利用価値は高いものと考えられる。大川ら⁴⁹は *Bacillus Subtilis* ACTT 6633 を検定菌とする paper disc 法と本法を比較検討し、測定値は有意な相関を示したと報告し、日常検査法として普及する可能性が高いと述べている。

2. 血中濃度

教室の加藤ら⁵⁰はアミカシン 100 mg 点滴静注による血中濃度は点滴終了時(点滴開始後30分)で 10.2 mcg/ml と最高濃度を示し、以後漸減して5時間後で 2.9 mcg/ml であったと報告した。今回の測定結果は one shot iv 後30分で 8.8 mcg/ml と点滴静注より低値であった。one shot iv 時の血中濃度は30分後あたりでは点滴静注法より高値をとるように思えるが、Yates ら⁵¹の AMK 125 mg の rapid iv による成績では15分後では 12 mcg/ml 以上を示すが、30分後では 10 mcg/ml 以下となり、one shot iv では投与直後が最高濃度で15分、30分と急激に減少するようである。中沢ら⁷は生後3日の新生児にアミカシン 3.0 mg/kg one shot iv 時の血中濃度は30分で 17.5 mcg/ml と peak を示したと報告し、Huang ら⁵²は 10 mg/kg iv で15分値 35 mcg/ml、30分値 23 mcg/ml と述べているが、体重 50 kg に換算すると前者は 150 mg、後者は 500 mg となり、われわれの投与量より多量投与されており、濃度は比較できない。

われわれの対象症例は偏側閉塞腎であるが、TOBを用いた両腎正常者と偏腎正常者の血中濃度の比較検討では同じ血中濃度を示す報告がみられ、われわれの

測定値は 100 mg iv 時の血中濃度として評価しうるものとする。また、測定法の差異の影響もないように思われる。

アミカシンの一般細菌に対する MIC は諸家の報告によると、*E. coli* に対しては 1.56~6.25 mcg/ml、*Pseudomonas aeruginosa* 0.78~3.13, *Proteus* 群 3.13, *Klebsiella* 0.78~3.13 mcg/ml を示し、GM, DKB に対しては同様もしくは若干劣るが、KM よりやや優れているとされている⁹⁻¹⁵。したがって 100 mg 静注による血中濃度は gram negative organism の MIC をうわまわり、投与量としては問題はない。

臓器内濃度は石山ら¹⁶によれば SD 系ラットにアミカシン 20 mg/kg を筋注し、腎組織内濃度は30分後 75 mcg/g、1時間後 72 mcg/g、6時間後で 31.5 mcg/g と報告され、さらに長時間にわたって高い濃度を維持し、しかも皮質に蓄積し、過剰な連続投与によって飽和濃度に達するまで上昇すると述べている。この事実は腎盂腎炎の治療に有利な面でもあり、同時に臓器毒性には不利な面でもある。Lillie ら¹⁷は偏側閉塞腎を作製して、GM を投与し腎毒性を検討した結果、閉塞腎に対する薬剤の毒性は正常腎に対してより強かったことを示して、cortical proximal tubule への高濃度の排泄と腎血流の低下による尿流の減少によると推論している。今回は臓器内濃度は検討していないが、閉塞腎盂開放時の尿採取の時に尿管腔に滞留しているアミカシンが腎盂内に流出し、実際の腎盂尿中濃度より高値を示している可能性はある。

3. 尿中濃度

尿中回収率は健康成人を対象として6~8時間で55~70%の報告が多い¹³⁻¹⁵。単腎者では正常に比較すると TOB で約 10% の排泄低下がみられ¹⁷、腎機能に応じて減少するようである。いっぽう、腎機能低下にともない、排泄遅延による高い血中濃度が有意に検出され、腎への蓄積が問題になる¹⁸。

われわれの症例では Gcr は 50~70 ml/min で健側からの排泄量は平均 0~2 時間 28.3±3.4 mg、2~4 時間 9.6±3.6 mg、4~6 時間 9.3±3.5 mg で total 47% の回収率で、加藤ら⁵⁰の報告した 54.3% と比較すると 13% の低値を示した。

閉塞腎への薬剤排泄は臨床上きわめて興味があるところである。完全閉塞腎において、腎盂内の尿はわずかながらの糸球体濾過による流入と尿管以外の経路で腎盂外に脱出することにより、絶えず流動している¹⁹⁻²¹。脱出経路としては pyelo-tubular back flow,

pyelo-venous back flow, pyelo-lymphatic back flow, pyelo-interstitial back flow, sino-lymphatic back flow などの他 absorption, reabsorption, transport, permeability など多くの説がある。閉塞急性期においては腎盂内圧の上昇、腎血流量の増加がみられるが、まもなく内圧は plateau になり、血流の低下、各種クリアランスの低下がみられ、back flow 量も急激な内圧上昇時は多く、以後漸減するとされている。したがって完全閉塞腎からも薬剤の排泄はみられ、back flow の mechanism によって吸収、消失するであろうことは容易に想像されるが、どの程度排泄され、吸収されるかはまったく不明である。今回のわれわれの測定では閉塞腎盂内尿中濃度は 118.9 ± 52.3 mcg/ml と健側腎からの6時間排泄量の平均濃度とはほぼ同じ値であり、閉塞腎盂内尿中排泄量は 16.8 ± 3.0 mg であった。排泄量は健側からの総排泄量の36%を示している。閉塞病変は尿細管レベルの障害が強く、むしろ再吸収障害によって尿中濃度は高められるとする説²²⁾もある。アミノ配糖体系抗生剤の閉塞腎盂内尿中濃度は Bagley²³⁾ の GM による論文をみるのみである。彼は不完全閉塞腎からは正常側とはほぼ同じ程度の濃度が排泄されるが、完全閉塞側では不完全閉塞側の15分の1程度の濃度にすぎなかったと報告している。測定時間が投与後54分から25時間と一定でなく、吸収されたと考えてもきわめて低い値である。われわれの測定値との大きな差は、腎の障害の程度の差、時間的経過の差、薬剤の臓器蓄積性および尿中移行の早さの差、薬剤の投与法の差などが考えられ、加えて急性閉塞症例が多く back flow 量の多い時期の測定であるからかもしれない。われわれの症例は全例数カ月以上の経過をもち、糸球体濾過量も back flow system による吸収もある程度 stable な状態で測定したことになり、測定時間も薬剤投与後おおむね6時間と一定時間で測定した。水腎の程度もさまざまであり、したがって実質の厚さも異なり、同一条件とはいいがたいが長時間閉塞状態におかれた腎盂内尿中薬剤排泄動態を検討するにはさしつかえないと考える。ちなみに水腎の程度は最小 74 ml から最大 508 ml であった。

抗生剤の尿中移行濃度はおよそ血中の10~20倍であり、尿路粘膜からの吸収が抗炎症効果を高めるとすると、濃度が高いことが有効性を高めることになる。河田ら²⁴⁾によれば MIC の6~7倍の濃度が必要であろうと述べているが、gram negative organism を cover できる MIC を 25 mcg/ml とすれば、100 mg 静注による閉塞腎盂内尿中濃度は4~5倍程度に

なり、若干必要量を下まわる。したがって200 mg 投与が必要と思われる。Huang ら²⁵⁾は31症例に対して1回量 4 mg/kg および10 mg/kg、1日量として14~33 mg/kg を10~23日間使用して nephrotoxicity および neurotoxicity を認めなかったと報告している。体重 50 kg に換算すると、1回量で200 mg および500 mg となり、1日量では700~1,650 mg と非常に大量に投与されている。したがって日本人において1回量 200 mg を1日2回、1週間投与なら差し支えないように思われるが、腎機能低下時は慎重に投与量を定めなければいけない。ただし、感染予防の目的であれば、100 mg 投与でも十分であろう。

腎盂腎炎の発生にはさまざまな因子が関与し、尿路閉塞性腎盂腎炎は宿主側の原因を除去することが化学療法に優先するのが常識とされるが、原因となる基礎疾患に対してただちに処置ができない場合や、除去が必ずしも容易でなく、急性あるいは急性増悪期の化学療法を徹底的におこなう必要がある場合も少なくない。しかも最終的には罹患腎の機能保持も考慮しなければならず、腎摘を余義なくされないように努めなければならない。感染発生時の当該腎の組織内濃度が論点になるが、川村ら²⁶⁾によれば、ラットの実験的腎盂腎炎で、炎症腎では腎盂内濃度は低下し、腎組織内への薬剤移行が不良になると報告し、角田²⁷⁾は偏側性腎盂腎炎の場合、投与された薬剤は健康腎から大量に排泄され、患腎の病巣への抗生剤移行はさらに減少すると報告している。この事実は大量の抗生剤を投与しなければならないことを意味するが、いっぽう、過剰投与でどの程度患腎に薬剤が移行するかはあきらかにされていない。

今回の検討は非感染時の閉塞性腎盂内尿中抗生剤移行濃度を測定したものであり、感染発生時にアミカシン濃度がどの程度まで減少するかは不明であるが、腎組織内停滞、炎症時の当該腎の機能低下を考えると、大量投与は当該腎のみならず、排泄量の増加する健側腎においても腎毒性が高まる危険性を考慮しなければならない。化学療法の原則は炎症発生初期におこなうのがもっとも効果があり、アミノ配糖体系抗生剤は頻回投与より初回大量療法が有効とされ²⁷⁾、起炎菌同定困難な閉塞性腎盂腎炎に対して、アミノ配糖体系抗生剤の初回大量投与と広範スペクトラムの他剤常用頻回投与の併用が有効と思われるが、その投与量に関しては今後の検討が必要である。

4. 閉塞解除後の薬剤排泄量

婦人科的手術時に一侧尿管を結紮された症例(症例1)において、閉塞開放後2週間の経過時における両

Table 6. 閉塞腎開放2週間後の分腎尿中アミカシン排泄濃度

		0-2	2-4	4-6	Total
閉塞解除腎 ^a	(μ g/ml)	71.5	53.3	48.1	
Ccr: 14.5	(ml)	115	190	80	
	(mg)	8.2	10.1	3.8	22.1
正常腎	(μ g/ml)	123.5	104	93.6	
Ccr: 55.9	(ml)	180	300	120	
	(mg)	22.2	19.8	11.2	53.2

側腎からの排泄量を測定した。結果は Table 6 に示した。閉塞開放側の尿中濃度は閉塞時より低値を示すが、排泄量はほぼ同値を示し、両腎からの排泄量の比はCcr比に近似していた。アミノ配糖体系抗生剤の尿中濃度はCcrによく相関するという報告もあるが²⁸⁾、閉塞開放後の腎は多尿傾向にあるために濃度は多少低値をとったものと考えている。

結 語

- 1) 偏側閉塞腎盂内薬剤（アミカシン）移行濃度を測定した。
- 2) 対象患者は9名で、原疾患は尿管結石8例、手術による一側尿管結紮1例であった。全例、硫酸アミカシン 100 mg 静注後6時間で手術的に閉塞腎盂内尿を全量採取して一部を検体とした。
- 3) 硫酸アミカシン 100 mg 静注後30分、60分、120分、240分、360分と血液を採取、また正常側は膀胱尿として2時間ごとに採取し、それぞれ濃度を測定した。
- 4) 血中・尿中アミカシン濃度は AMES TDD キットを用い、Substrate-Labeled Fluorescent Immuno-Assay 法で測定した。
- 5) 尿中濃度は測定範囲を超えるため緩衝液で10～15倍に希釈して測定した。
- 6) 血中濃度は30分で 8.8 ± 1.0 mcg/ml と最高濃度を示し、以後漸減した。
- 7) 健側腎からの各2時間ごとの尿中濃度はそれぞれ 155.9 ± 45.4 mcg/ml, 98.8 ± 35.6 mcg/ml, 83.3 ± 33.8 mcg/ml であり、閉塞腎盂尿中濃度は6時間尿として 118.9 ± 52.3 mcg/ml であった。
- 8) 尿中排泄量は健側腎からの各2時間尿でそれぞれ 28.3 ± 3.4 mg, 9.6 ± 3.6 mg, 9.3 ± 3.5 mg であり、閉塞腎盂内尿中排泄量は 16.8 ± 3.0 mg であった。
- 9) 1回 100 mg アミカシン投与は閉塞腎感染予防の目的には有効と考えられるが、感染発生時には少くとも 200 mg の投与が必要と考えられる。

- 10) 閉塞腎の感染発生時の薬剤投与法および投与量は今後の検討が必要である。

参 考 文 献

- 1) 稲田 務・久世益治：腎盂腎炎の泌尿器科的観察。泌尿紀要 9：3～14, 1963
- 2) 川上 隆：片腎障害時における薬剤の排泄動態について。日泌尿会誌 61：772～777, 1970
- 3) 坂本日朗：腎盂腎炎の化学療法にかんする実験的研究 Chemotherapy 28：31～47, 1980
- 4) 大川光央・元井 勇・岡所 明・平野章治・久住治男：単純性腎囊胞液中への Amikacin の移行について。泌尿紀要 28：1349～1356, 1982
- 5) 加藤広海・山崎義久・加藤雅史・保科 彰・木下修隆・小川兵衛・多田 茂：複雑性尿路感染症に対する Amikacin 点滴静注法の経験。基礎と臨床 16：927～935, 1982
- 6) Yates RA, Mitchard M and Wise R: Disposition studies with Amikacin after rapid intravenous and intramuscular administration to human volunteers. J Antimicrob Chemotherapy 4: 335～341, 1978
- 7) 中沢 進・佐藤 肇・藤井尚道・小島碩哉・成田章・近岡秀次郎・岡 秀：小児科領域における Amikacin 静注療法に関する検討。Jpn J Antibiotics 33: 1104～1110, 1980
- 8) Huang N, Laraya-Cuasay L, Ralmer J and Williams J: Amikacin in patients with cystic fibrosis. Current Chemotherapy published by the American Society for Microbiology Washington, D.C. p 1004～1006, 1978
- 9) 沢江義郎・滝井昌英：Amikacin 点滴静注による血中濃度の検討。Jap J Antibiotics 33：535～548, 1980
- 10) 中澤昭三・大槻雅子・西野武志・黒木裕男・西島俊和・渡辺信子：新しいアミノ配糖体抗生物質 Amikacin に関する細菌学的評価。Chemotherapy 23：2063～2072, 1975
- 11) 小酒井 望・小栗豊子：最近臨床材料から分離した各種病原細菌に対する Amikacin (BB-K8) と他のアミノグリコシッド剤の抗菌力の比較。Jap J Antibiotics 28：530～537, 1975
- 12) 出口浩一：臨床分離菌株のアミノ配糖体剤を主とする抗生物質に対する感受性（複雑性、難治性感染症患者由来株を用いた成績）。Jap J Antibiotics 35：1977～1986, 1982

- 13) 谷本普一・立花昭生・鈴木幹三・中田紘一郎・岡野 弘・滝沢正子：緑膿菌呼吸器感染症における Amikacin 点滴静注療法の検討 *Chemotherapy* **29** : 132~139, 1981
- 14) 広川 勲・中野 徹・岡田清己・桧垣昌夫・秋間秀一・市川篤二・中村正夫：Amikacin による尿路感染症の治療 *Jap J Antibiotics* **27** : 193~201, 1974
- 15) 藤村宣夫：腎機能障害患者における上部尿路感染症の化学療法. *西日泌尿* **44** : 365~378, 1982
- 16) 石山俊次・中山一誠・岩本英男・岩井重富・鷹取陸美・川辺陸道・坂田育弘・川村弘志・水足裕子・柴田賀代子：Amikacin の抗菌力，吸収，排泄および外科における臨床応用. *Chemotherapy* **23** : 2144~2150, 1975
- 17) Lillie DB, Karafin L and Kendall AR: Experimental evidence of increased ipsilateral gentamicin nephrotoxicity after unilateral ureteral obstruction. *Urology* **17** : 249~251, 1981
- 18) 金田州弘・片腎障害時における Amikacin の腎毒性に関する実験的研究. *泌尿紀要* **28** : 1467~1480, 1982
- 19) Heney NM, O'Morchoe PJ and O'Morchoe CCG : The renal lymphatic system during obstructed urine flow. *J Urol* **106** : 455~462, 1980
- 20) 日時利林也：実験的水腎の走査電子顕微鏡による観察. *日泌尿会誌* **71** : 1489~1499, 1980
- 21) 松下昌人：水腎症の研究. *日泌尿会誌* **73** : 904~916, 1982
- 22) 川村 博：片腎機能不全（一侧尿管完全閉塞）時における抗生物質の動態に関する研究. *関西医大誌* **32** : 513~533, 1980
- 23) Bagley DH, Siegel NJ and McGire E : Gentamicin concentration in the obstructed urinary tract. *J Urol* **127** : 657~659, 1982
- 24) 大越正秋・石神襄次・西浦常雄・熊本悦明・河田幸道：膀胱炎. 大越正秋 P.114, 診療新社 大阪, 1982
- 25) 川村 猛：実験的腎盂腎炎における薬剤の腎内拡散について. *日泌尿会誌* **60** : 555~571, 1969
- 26) 角田和之：実験的腎盂腎炎における抗生剤の効果に関する研究. *泌尿紀要* **19** : 931~961, 1973
- 27) 西野武志：化学療法の投与法に関する基礎的研究. *最新医学* **32** : 1491~1496, 1977
- 28) Bailey RR, Peddie B and McRae CU: Antibiotic concentration in the urine from kidney of unequal function. *Clinical Nephrology* **18** : 258~261, 1982

(1984年2月16日受付)